

**ANTIBODY-CONTAINING SOLUTION PHARMACEUTICAL**

**Publication number:** JP2004292455 (A)

**Publication date:** 2004-10-21

**Inventor(s):** TSUNODA MASAYA; KIKUCHI ATSUSHI; MIZUSHIMA HIDEFUMI; IMAEDA YOSHIMI

**Applicant(s):** CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD

**Classification:**

- **international:** **A61K9/08; A61K39/395; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/26; A61K9/08; A61K39/395; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/26; (IPC1-7): A61K39/395; A61K9/08; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/26**

- **European:**

**Application number:** JP20040119277 20040414

**Priority number(s):** JP20040119277 20040414; JP20020036244 20020214

**Abstract of JP 2004292455 (A)**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide an antibody-containing solution pharmaceutical with high survival rate of the antibody, stable for long time storing by suppressing formation of insoluble particles in producing process or storing stage of the antibody-containing solution pharmaceutical and suppressing formation of degradation products. ; **SOLUTION:** The antibody-containing solution pharmaceutical comprises a saccharide as a stabilizer. The solution pharmaceutical can further comprise a surfactant as another stabilizer. ; **COPYRIGHT:** (C)2005,JPO&NCIPI

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-292455

(P2004-292455A)

(43) 公開日 平成16年10月21日 (2004.10.21)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 39/395

A 6 1 K 39/395

M

4 C 0 7 G

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 39/395

Y

4 C 0 8 5

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/14

審査請求 未請求 請求項の数 19 O L (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-119277 (P2004-119277)

(22) 出願日 平成16年4月14日 (2004.4.14)

(62) 分割の表示 特願2003-567440 (P2003-567440)  
の分割

原出願日 平成15年2月14日 (2003.2.14)

(31) 優先権主張番号 特願2002-36244 (P2002-36244)

(32) 優先日 平成14年2月14日 (2002.2.14)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000003311

中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

(74) 代理人 100089705

弁理士 社本 一夫

(74) 代理人 100076691

弁理士 増井 忠武

(74) 代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74) 代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗体含有溶液製剤

















\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

$$\text{hPM-1 含量 (mg/mL)} = \frac{\text{hPM-1 標準品濃度} \times \text{評価 Sample のピーク面積}}{\text{hPM-1 標準品のピーク面積}}$$

$$\text{hPM-1 残存率(\%)} = \frac{\text{熱加速及び凍結融解処理後の hPM-1 含量}}{\text{Initial の hPM-1 含量}} \times 100$$

$$\begin{aligned} & \text{二量体 (その他の会合体、分解物の場合も同様) (\%)} \\ & = \frac{\text{二量体 (その他の会合体、分解物) のピーク面積}}{\text{全ピーク面積}} \times 100 \end{aligned}$$

---

$$\text{抗HM1.24抗体濃度 (mg/mL)} = \frac{\text{標準品濃度} \times \text{抗HM1.24抗体ピーク面積} \times \text{標準品 注入量}}{\text{標準品ピーク面積合計} \times \text{被験物質 注入量}}$$

$$\text{抗HM1.24抗体残存率 (\%)} = \frac{\text{熱加速後の抗HM1.24抗体含量}}{\text{Initial の抗HM1.24抗体含量}} \times 100$$

$$\text{会合体(分解物の場合も同様)(\%)} = \frac{\text{会合体 (分解物) のピーク面積}}{\text{全ピーク面積}} \times 100$$

## ＜評価試料及び結果＞

		試料 1	試料 2	試料 3	試料 4
hPM-1 (mg/mL)		20	20	20	20
Polysorbate 80 (mg/mL)		0	0.25	0.5	0.75
Sodium Phosphate (mM)		15	15	15	15
pH		6.5	6.5	6.5	6.5
Initial	hPM-1 含量 (mg/mL)	20.1	20.3	20.3	20.4
	二量体 (%)	0.21	0.22	0.22	0.23
	その他の会合体 (%)	0	0	0	0
	分解物 (%)	0	0	0	0
	微粒子数 10 $\mu\text{m}$ 以上 (個/mL)	0	0	2	0
	微粒子数 25 $\mu\text{m}$ 以上 (個/mL)	0	0	0	0
熱加速 (50℃- 2W)	hPM-1 残存率 (%)	99.4	98.2	98.1	98.0
	二量体 (%)	1.38	1.39	1.39	1.41
	その他の会合体 (%)	0	0	0	0
	分解物 (%)	0.91	0.91	0.90	0.90
	微粒子数 10 $\mu\text{m}$ 以上 (個/mL)	0	0	0	0
	微粒子数 25 $\mu\text{m}$ 以上 (個/mL)	0	0	0	0
凍結融 解 (-20℃ →5℃, 3回)	hPM-1 残存率 (%)	99.7	99.6	99.4	99.3
	二量体 (%)	0.60	0.56	0.52	0.49
	その他の会合体 (%)	0	0	0	0
	分解物 (%)	0	0	0	0
	微粒子数 10 $\mu\text{m}$ 以上 (個/mL)	3287	7	1	4
微粒子数 25 $\mu\text{m}$ 以上 (個/mL)		539	3	0	0

## &lt;評価試料及び結果&gt;

		試料 5	試料 6	試料 7	試料 8	試料 9	試料 10
HPM-1 (mg/mL)		20	20	20	20	20	20
Polysorbate 80 (mg/mL)		0	0.005	0.05	0.25	0.5	0.75
Sucrose (mg/mL)		50	50	50	50	50	50
Sodium Phosphate (mM)		15	15	15	15	15	15
pH		6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
Initial	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	10	0	0	0	0	0
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	2	0	0	0	0	0
	不溶性異物	有	無	無	無	無	無
凍結融解 (-20℃→5℃, 2 回)	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	7020	8	0	0	0	1
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	601	0	0	0	0	0
	不溶性異物	有	有	無	無	無	無

## &lt;評価試料及び結果&gt;

		試料 11	試料 12	試料 13	試料 14	試料 15
hPM-1 (mg/mL)		20	20	20	20	20
Sucrose (mg/mL)		0	50	0	0	0
Mannitol (mg/mL)		0	0	50	94	0
Trehalose (mg/mL)		0	0	0	0	50
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Sodium Phosphate (mM)		15	15	15	15	15
pH		6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
Initial	二量体 (%)	0.42	0.43	0.41	0.38	0.42
凍結融解 (-20℃→5℃, 22 回)	二量体 (%)	0.67	0.43	0.89	2.60	0.41

## &lt;評価試料及び結果&gt;

		試料 16	試料 17	試料 18	試料 19
hPM-1 (mg/mL)		20	20	20	20
Sucrose (mg/mL)		0	25	50	100
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.5	0.5	0.5	0.5
Sodium Phosphate (mM)		15	15	15	15
pH		6.5	6.5	6.5	6.5
Initial	hPM-1 含量 (mg/mL)	19.2	19.2	19.3	19.3
	二量体 (%)	0.18	0.16	0.15	0.15
	その他の会合体 (%)	0	0	0	0
	分解物 (%)	0	0	0	0
	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	12	0
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	1	0
熱加速 (50℃-2W)	hPM-1 残存率 (%)	98.2	98.5	97.8	97.8
	二量体 (%)	1.37	1.47	1.36	1.41
	その他の会合体 (%)	0	0	0	0
	分解物 (%)	0.92	0.89	0.89	0.89
	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0	0
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0	0
凍結融解 (-20℃ → 5℃, 3回)	hPM-1 残存率 (%)	100.2	100.8	100.4	100.2
	二量体 (%)	0.36	0.18	0.17	0.15
	その他の会合体 (%)	0	0	0	0
	分解物 (%)	0	0	0	0
	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	1	3	5	2
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	1	0	0	0

## ＜評価試料及び結果＞

		試料 20	試料 21	試料 22
hPM-1 (mg/mL)		17.5	20	22.5
Sucrose (mg/mL)		50	50	50
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.5	0.5	0.5
Sodium Phosphate (mM)		15	15	15
pH		6.5	6.5	6.5
Initial	hPM-1 含量 (mg/mL)	17.0	19.3	21.4
	二量体 (%)	0.16	0.16	0.18
	その他の会合体 (%)	0	0	0
	分解物 (%)	0	0	0
	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0
熱加速 (50℃-2W)	hPM-1 残存率 (%)	99.6	100.2	99.8
	二量体 (%)	1.26	1.35	1.45
	その他の会合体 (%)	0	0	0
	分解物 (%)	0.95	0.93	0.99
	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	3	0
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0



## &lt;評価試料及び結果&gt;

		試料 23	試料 24	試料 25
hPM-1 (mg/mL)		20	20	20
Sucrose (mg/mL)		50	50	50
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.5	0.5	0.5
Sodium Phosphate (mM)		10	15	20
pH		6.5	6.5	6.5
Initial	hPM-1 含量 (mg/mL)	19.3	19.4	19.4
	二量体 (%)	0.17	0.18	0.18
	その他の会合体 (%)	0	0	0
	分解物 (%)	0	0	0
	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0
熱加速 (50℃-2W)	hPM-1 残存率 (%)	100.1	99.0	99.2
	二量体 (%)	1.37	1.43	1.45
	その他の会合体 (%)	0	0	0
	分解物 (%)	0.94	0.95	0.94
	微粒子数 10 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0
	微粒子数 25 $\mu$ m 以上 (個/mL)	0	0	0

	試料 26	試料 27	試料 28	試料 29	試料 30	試料 31	試料 32
抗HM1.24 抗体 (mg/mL)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sucrose (mg/mL)	10	50	100	—	—	—	—
Mannitol (mg/mL)	—	—	—	10	50	100	—
NaCl (mM)	100	100	100	100	100	100	100
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0

60°C-1W	残存率(%)	会合体(%)	分解物(%)
試料 26	90.9%	5.06%	1.99%
試料 27	91.1%	4.60%	1.98%
試料 28	90.0%	4.14%	2.05%
試料 29	85.5%	5.04%	2.20%
試料 30	90.3%	4.99%	1.99%
試料 31	86.6%	5.57%	2.63%
試料 32	88.9%	5.39%	2.09%

50°C-3M	残存率(%)	会合体(%)	分解物(%)
試料 26	77.0%	14.0%	6.98%
試料 27	81.5%	13.7%	6.46%
試料 28	84.9%	12.9%	4.83%
試料 29	78.9%	14.3%	7.31%
試料 30	75.2%	13.2%	6.72%
試料 31	76.1%	12.7%	6.24%
試料 32	76.8%	15.5%	7.62%

5°C-6M	残存率(%)	会合体(%)	分解物(%)
試料 26	103.8%	3.82%	0.00%
試料 27	104.0%	3.44%	0.00%
試料 28	104.2%	3.43%	0.00%
試料 29	103.8%	3.49%	0.00%
試料 30	104.3%	3.46%	0.00%
試料 31	104.3%	3.45%	0.00%
試料 32	103.5%	3.49%	0.00%

Initial	残存率(%)	会合体(%)	分解物(%)
試料 26	100.0%	3.73%	0.00%
試料 27	100.0%	3.34%	0.00%
試料 28	100.0%	3.34%	0.00%
試料 29	100.0%	3.38%	0.00%
試料 30	100.0%	3.36%	0.00%
試料 31	100.0%	3.36%	0.00%
試料 32	100.0%	3.38%	0.00%

	試料 33	試料 34	試料 35	試料 36	試料 37	試料 38
抗HM1. 2 4 抗体(mg/mL)	2.5	5.0	5.0	10	10	10
Polysorbate80 (%)	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
Acetate (mM)	20	20	20	20	20	20
NaCl (mM)	100	100	100	100	100	100
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Sucrose (mg/mL)	10	10	20	10	40	0

60°C-1W	残存率(%)	会合体(%)	分解物(%)
試料 33	96.6%	4.78%	2.16%
試料 34	96.1%	6.47%	1.84%
試料 35	96.1%	6.33%	1.84%
試料 36	96.1%	6.66%	1.76%
試料 37	97.0%	5.96%	1.75%
試料 38	95.3%	7.11%	1.82%

50°C-1M	残存率(%)	会合体(%)	分解物(%)
試料 33	94.6%	5.01%	2.12%
試料 34	95.9%	5.62%	2.06%
試料 35	95.9%	5.27%	2.09%
試料 36	96.7%	5.37%	1.97%
試料 37	97.1%	4.95%	1.96%
試料 38	95.5%	5.69%	2.02%

5°C-6M	残存率(%)	会合体(%)	分解物(%)
試料 33	107.8%	3.50%	0.0%
試料 34	106.1%	3.52%	0.0%
試料 35	106.1%	3.51%	0.0%
試料 36	104.0%	3.59%	0.0%
試料 37	104.1%	3.57%	0.0%
試料 38	103.7%	3.61%	0.0%

Initial	残存率(%)	会合体(%)	分解物(%)
試料 33	100.0%	3.40%	0.0%
試料 34	100.0%	3.36%	0.0%
試料 35	100.0%	3.36%	0.0%
試料 36	100.0%	3.38%	0.0%
試料 37	100.0%	3.37%	0.0%
試料 38	100.0%	3.39%	0.0%

	試料 39	試料 40	試料 41	試料 42
抗HM1. 2.4抗体 (mg/mL)	10	10	10	10
Polysorbate80 (%)	0.05	0.05	0.05	0.05
Acetate (mmol/L)	10	10	10	10
NaCl (mmol/L)	100	100	100	100
pH	6.0	6.0	6.0	6.0
Sucrose (mg/mL)	0	25	50	75

	残存率		会合体量	
	Initial	50°C-1M	Initial	50°C-1M
試料 39	100.0%	83.3%	3.6%	12.2%
試料 40	100.0%	86.4%	3.6%	9.7%
試料 41	100.0%	87.8%	3.5%	8.4%
試料 42	100.0%	87.2%	3.5%	8.9%

<試験条件>

融解時間：5℃→-20℃（1時間）

保持時間：5℃（6時間）

凍結時間：-20℃→5℃（1時間）

：-20℃（16時間）

表 1 3

## ＜評価試料及び結果＞

		試料 43	試料 44	試料 45	試料 46
hPM-1 (mg/mL)		20	20	20	20
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.5	0.5	0.5	0.5
Sodium Phosphate (mM)		15	15	15	15
PH		6.5	6.5	6.5	6.5
添加剤 (mM)		—	Sucrose 145	Treharose 145	Raffinose 145
Initial	二量体 (%)	0.4	0.4	0.4	0.4
	その他の会合体 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	総会合体量 (%)	0.4	0.4	0.4	0.4
凍結融解 3 回	二量体 (%)	0.7	0.4	0.5	0.8
	その他の会合体 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	総会合体量 (%)	0.7	0.4	0.5	0.8
凍結融解 7 回	二量体 (%)	0.8	0.5	0.4	1.0
	その他の会合体 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	総会合体量 (%)	0.8	0.5	0.4	1.0
凍結融解 21 回	二量体 (%)	1.0	0.4	0.5	1.3
	その他の会合体 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	総会合体量 (%)	1.0	0.4	0.5	1.3

表 1 4

## ＜評価試料及び結果＞

		試料 47	試料 48	試料 49	試料 50
hPM-1 (mg/mL)		20	20	20	20
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.5	0.5	0.5	0.5
Sodium Phosphate (mM)		15	15	15	15
PH		6.5	6.5	6.5	6.5
添加剤 (mM)		—	Sucrose 145	Treharose 145	Raffinose 145
Initial	二量体 (%)	0.4	0.4	0.4	0.4
	その他の会合体 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	総会合体量 (%)	0.4	0.4	0.4	0.4
熱過酷試験 60℃・14 日	二量体 (%)	5.2	6.0	5.6	6.9
	その他の会合体 (%)	6.1	4.5	4.5	4.7
	総会合体量 (%)	11.2	10.5	10.0	11.7

表 1 5

		試料 51	試料 52	試料 53	試料 54
抗 HM1.24 抗体 (mg/mL)		10	10	10	10
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.25	0.25	0.25	0.25
Acetate (mM)		30	30	30	30
PH		6.0	6.0	6.0	6.0
添加剤 (mM)		—	Sucrose 145	Treharose 145	Raffinose 145
Initial	二量体 (%)	2.8	2.8	2.8	2.8
	その他の会合体 (%)	0.5	0.5	0.5	0.5
	総会合体量 (%)	3.3	3.3	3.3	3.3
熱過酷試験 60℃・14 日	二量体 (%)	9.2	10.4	9.5	9.9
	その他の会合体 (%)	5.6	2.9	4.1	4.3
	総会合体量 (%)	14.8	13.3	13.6	14.2

## ＜評価試料及び結果＞

		試料 55	試料 56	試料 57	試料 58
hPM-1 (mg/mL)		20	20	20	20
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.5	0.5	0.5	0.5
Sodium Phosphate (mM)		15	15	15	15
PH		6.5	6.5	6.5	6.5
添加剤 (mM)		—	Sucrose 145	Treharose 145	Raffinose 145
Initial	二量体 (%)	0.4	0.4	0.4	0.4
	その他の会合体 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	総会合体量 (%)	0.4	0.4	0.4	0.4
光加速試験 120 万 Lux・hr	二量体 (%)	3.5	2.5	3.2	3.5
	その他の会合体 (%)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	総会合体量 (%)	3.5	2.5	3.2	3.5

表 1 7

		試料 59	試料 60	試料 61	試料 62
抗 HM1.24 抗体 (mg/mL)		10	10	10	10
Polysorbate 80 (mg/mL)		0.25	0.25	0.25	0.25
Acetate (mM)		30	30	30	30
PH		6.0	6.0	6.0	6.0
添加剤 (mM)		—	Sucrose 145	Treharose 145	Raffinose 145
Initial	二量体 (%)	2.8	2.8	2.8	2.8
	その他の会合体 (%)	0.5	0.5	0.5	0.5
	総会合体量 (%)	3.3	3.3	3.3	3.3
光加速試験 120 万 Lux・hr	二量体 (%)	3.8	4.1	3.4	3.1
	その他の会合体 (%)	2.8	0.8	2.8	2.9
	総会合体量 (%)	6.6	4.9	6.2	6.0

表 1 8

&lt;評価試料及び結果&gt;

	試料63	試料64	試料65	試料66	試料67	試料68	試料69	試料70	試料71	試料72	試料73	試料74	
HPM-1 (mg/mL)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
NaCl (mM)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
Sodium Phosphate (mM)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	
Polysorbate80 (mg/mL)	0	0.005	0.01	0.05	0.1	0	0	0	0	0	0	0	
Polysorbate20 (mg/mL)	0	0	0	0	0	0.01	0.05	0.1	0	0	0	0	
Poloxamer188 (mg/mL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.5	1	2	
凍結融解 (-25℃→4℃, 3回)	微粒子数10μm以上 (個/mL)	290	49	22	9	9	14	15	8	7	6	4	5
	微粒子数25μm以上 (個/mL)	13	0	1	1	0	2	3	3	2	2	0	2





